

Corresponding Biblio. Data for Cited document 1 (JP,2002-507473-W)

Pub. No.: WO/1999/048480 International Application No.: PCT/EP1999/001626
Publication Date: 30.09.1999 International Filing Date: 12.03.1999
Chapter 2 Demand Filed: 28.09.1999

IPC: B01J 13/04 (2006.01), C08L 5/08 (2006.01)

Applicants: AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt
am Main (DE) (All Except US).

BAYER, Uwe [DE/DE]; Inningerstrasse 43c D-86179 Augsburg (DE) (US Only).

Inventor: BAYER, Uwe; Inningerstrasse 43c D-86179 Augsburg (DE).

Priority Data: 198 13 011.2 25.03.1998 DE

Title: (EN) METHOD FOR THE PRODUCTION OF MICRO CAPSULES
(DE) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MIKROKAPSELN

Abstract: (EN) A method for the production of micro capsules by atomizing an aqueous solution (1) containing 0.1-5 wt. % of at least one water-soluble polyanion to form liquid droplets. The liquid droplets thus obtained impinge upon a liquid film of an aqueous solution (2), containing: 0.1-5 wt. % calcium cations, 0.001-0.4 wt. % chitosane with a molecular weight of more than 40,000 g/mol, and/or 0.1-5 wt. % chitosane with a average molecular weight of 500-40,000 g/mol.

(DE) Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln durch Zerstäuben einer wäßrigen Lösung (1), die 0,1 bis 5 Gew.-% mindestens eines wasserlöslichen Polyanions enthält, zu Flüssigkeitströpfchen, wobei die so erhaltenen Flüssigkeitströpfchen auf einen fließenden Film einer wäßrigen Lösung (2) auftreffen, enthaltend: 0,1 bis 5 Gew.-% Calciumkationen; und 0,001 bis 0,4 Gew.-% Chitosan mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht größer 40.000 g/mol; und/oder 0,1 bis 5 Gew.-% Chitosan mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht zwischen 500 und 40.000 g/mol.

Designated States: AU, CA, JP, US.

European Patent Office (EPO) (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publication Language: German (DE)

Filing Language: German (DE)

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-507473

(P2002-507473A)

(43) 公表日 平成14年3月12日(2002.3.12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	チ-73-1 [*] (参考)
B 01 J 13/14		A 61 K 9/16	4 C 07 6
7 A 61 K 9/16		9/50	4 G 00 5
9/50		9/51	
9/51		47/36	
47/36		B 01 J 13/02	H
		審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁)	

(21) 出願番号 特願2000-537530(P2000-537530)
 (86) (22) 出願日 平成11年3月12日(1999.3.12)
 (85) 優先文提出日 平成12年9月25日(2000.9.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP99/01626
 (87) 国際公開番号 WO99/48480
 (87) 国際公開日 平成11年9月30日(1999.9.30)
 (31) 優先権主張番号 198 13 011. 2
 (32) 優先日 平成10年3月25日(1998.3.25)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP, US

(71) 出願人 アヴェンティス・リサーチ・ウント・テク
 ノロジーズ・ゲーエムベーハー・ウント・
 コー・カーゲー
 ドイツ連邦共和国デー-85028 フランク
 フルト・アム・マイン
 (72) 発明者 バイヤー、ウーヴェ
 ドイツ連邦共和国デー-88178 アウクス
 ブルク、インニンガーシュトラーセ 43
 エー
 (74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロカプセルの製造法

(57) 【要約】

0.1～5重量%の少なくとも1種の水に可溶の高分子アニオンを含有する水溶液1を微粒子化して小液滴を得、このようにして得られた小液滴を、0.1～5重量%のカルシウムカチオン；および、0.001～0.4重量%の、40,000g/モルを上回る数平均分子量を有するキトサン；および/または、0.1～5重量%の、500～40,000g/モルの数平均分子量を有するキトサンを含む水溶液2の微細フィルムに衝突させることによるマイクロカプセルの製造法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 0.1～5重量%の少なくとも1種の水に可溶の高分子アニオンを含有する水溶液1を微粒化して小液滴を得、このようにして得られた該小液滴を、

0.1～5重量%のカルシウムカチオン；および

0.001～0.4%重量の、40,000g／モルを上回る数平均分子量を有するキトサン；および／または

0.1～5重量%の、500～40,000g／モルの数平均分子量を有するキトサン

を含む水溶液2の微細フィルムに衝突させることによるマイクロカプセルの製造法。

【請求項2】 該フィルムが固定支持体上を流れる請求項1記載の方法。

【請求項3】 該支持体が水平に配設されていない請求項2記載の方法。

【請求項4】 該支持体が斜面を形成する請求項3記載の方法。

【請求項5】 該支持体が垂直面を形成する請求項3記載の方法。

【請求項6】 該水に可溶の高分子アニオンがアルギネート、とくにグルコン酸の含量が多いアルギネートである請求項1～5のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項7】 該水に可溶の高分子アニオンがカラギーナン、硫酸化多糖類、ゼラチンおよび寒天からなる群から選ばれる請求項1～6のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項8】 該溶液1がさらに、ポリアミノ酸、多糖類のポリリン酸塩およびポリ硫酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種のポリ酸またはそのアルカリ金属塩を含有する請求項1～7のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項9】 該ポリリン酸塩がポリリン酸ナトリウムまたは多糖類のポリリン酸塩である請求項8記載の方法。

【請求項10】 該多糖類がデンプン水解物、イヌリン、ヒドロキシエチルデンプン、キシラン及びデキストラン類からなる群から選ばれる請求項8または9記載の方法。

【請求項11】 該ポリアミノ酸がポリアスパラギン酸またはポリグルタミン酸である請求項8記載の方法。

【請求項12】 該溶液2がさらに、ポリリシン、ポリビニルアミン、ポリ- α , β -(2-2ジメチルアミノエチル)-D, L-アスパルタミド、例えばアミノ化デキストラン類のようなアミノ化多糖類、シクロデキストリン類、セルロースエーテル類、デンプン類、ペクチン類、及びそれらの疎水性置換誘導体からなる群から選ばれる高分子カチオンを含有する請求項1~11のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項13】 該マイクロカプセルを、追加のプロセス段階で、グリオキサル、グルタルアルデヒド、スクシナルデヒド、または、たとえばシュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、グルタル酸、アジピン酸、2, 3-0-イソプロピリデン酒石酸のようなジカルボン酸、たとえばスクシニルクロリド、フマリルクロリド、グルタリルクロリド、アジボイルクロリドのような二酸塩化物、または例えばクエン酸、1, 2, 3-プロパントリカルボン酸、ヘミメリット酸、トリメリット酸、トリメシン酸のようなトリカルボン酸からなる群から選ばれる架橋剤と反応させる請求項1~12のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項14】 該微粒子化が超音波ノズル又はエーロゾル発生器によって行われる請求項1~13のいずれか1つの項記載の方法。

【請求項15】 該マイクロカプセルの大きさが50nm~500 μ m、とくに100nm~150 μ mである請求項1~14のいずれか1つの項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はマイクロカプセルの改良製造法に関する。

【0002】

マイクロカプセルは細かく分散させた液相をフィルム形成性ポリマーで被覆してカプセル封入することによって製造される。マイクロカプセルは特にデボ製剤の分野で用いられ、従ってマイクロカプセル中に含有される活性化合物はマイクロカプセルの殻によって保護されて、即時に放出されずに、遅延放出されるだけである。

【0003】

超音波によってポリマー溶液及び活性化合物を微粒子化し、このようにして生じた液滴を沈殿浴中に噴霧することによってマイクロカプセルを製造することは公知である。

【0004】

このようにUS-A-4 352 883は、例えばランゲルハンス島細胞のような生存細胞をカプセル封入する2段階マイクロカプセル製造法を記載している。この場合に、生存細胞をアルギン酸ナトリウム中に懸濁させて、この懸濁液を多価カチオン（例えば Ca^{2+} ）を含有する沈殿浴中に噴霧する。この際に多価カチオンによって表面にアルギネートの物理的架橋が生じる。第2段階ではこのようにして生成したカプセルをカチオン性ポリマーと混合して、引き続き物理的架橋を生成させる。この公報中に述べられている高分子カチオンはポリエチレンジアミン及びポリリシンである。

【0005】

US-A-5 389 379は超音波ノズルによって生成させた小液滴をまず該小液滴が溶解しない液体中（例えばエタノール中）に導入するマイクロカプセル製造法を開示している。この液体をさらに水で置換する。別の方法ではマイクロカプセルではなくて水面に薄いポリマーフィルムが生成するために、小液滴の直接導入は不可能であるので、この複雑な2段階法が選ばれる。このようにして生成したマイクロカプセルの大きさは10～1000 μm と特定される。 U

S-A-5 472 648には、超音波によってアルギネート溶液から小液滴を生成させて、 CaCl_2 溶液を含有する容器中に噴霧するマイクロカプセル製造法が記載されている。この CaCl_2 溶液（沈殿浴）中の小液滴が硬化した後、運搬手段（ベルトふるい）を用いてこのようにして得られたマイクロカプセルを CaCl_2 溶液から取出す。できるだけ均一なマイクロカプセルを製造するために、この公報では、表面張力を低下させるために CaCl_2 溶液に追加的に界面活性剤を添加するか、または CaCl_2 溶液に衝突するときに小液滴に加わる機械的応力を低減させるために CaCl_2 溶液を発泡させることが提案されている。このようにして得ることができるマイクロカプセルの大きさは100~4000 μm と特定される。

【0006】

US-A-5 484 721は微生物を含有するカプセルの製造法を記載している。この場合には、圧縮空気及びスプレーノズルを用いて高分子アニオンを含有する水溶液を微粒子化させ、こうして得られた小液滴を、架橋剤としてカルシウムまたはカリウムイオンを含有する液体フィルム内に導入する。この公報によって生成したマイクロカプセルの大きさは10 μm ~4mmと特定される。しかし、該マイクロカプセルは遅延方式で放出させようとする活性化合物のカプセル封入には適さない。

【0007】

US-A-5 589 370はポリマーの塩析によるマイクロカプセルの製造に関する。しかし、このようにして生成したマイクロカプセルは水に加えるや否や直ちに溶解する。こうした点で該マイクロカプセルはデボ製剤の製造には適さない。

【0008】

本発明の目的は遅延放出させるデボ製剤の製造に適し、かつ非経口投与のデボ製剤にも使用可能なような大きさにつくることができるマイクロカプセルの製造法を提供することにある。

【0009】

この目的は、0.1~5重量%の少なくとも1種の水に可溶の高分子アニオン

を含有する水溶液1を微粒子化して小液滴を生成させ、こうして得られた小液滴を、

0.1ないし5重量%のカルシウムカチオン；および

0.001～0.4重量%の、40,000g/モルを上回る数平均分子量を有するキトサン；および/または

0.1～5重量%の、500～40,000g/モルの数平均分子量を有するキトサン

を含む水溶液2の流動しつつあるフィルムに衝突させることによるマイクロカプセル製造法によって達成される。

【0010】

本発明による方法によって生成したマイクロカプセルは、とくに架橋剤としてカルシウムカチオン及び高分子カチオンの同時使用に起因することがある外殻のとくに安定な架橋結合を有する。該マイクロカプセルは、この性質のために、デボ製剤を製造するための活性物質のカプセル封入にとくに適している。

【0011】

本発明による方法は、さらに、たとえば超音波によって微粒子化した溶液1を溶液2の攪拌しつつある沈殿浴中に噴射する場合のように、マイクロカプセルの凝集又は凝結が生じないという利点を有する。

【0012】

本発明による方法によって該フィルムは固定支持体上を流れることができ、該支持体は好ましくは水平には配設されない。とくに好ましい態様によれば、該支持体は斜面又は垂直面を形成する。

【0013】

水に可溶の高分子アニオンがアルギネート、とくにグルロン酸の含量が多いアルギネートである場合に有利であることが判明した。しかし、水に可溶の高分子アニオンはカラギーナン、硫酸化多糖類、ゼラチン及び寒天からなる群から選ぶこともできる。

【0014】

本発明のとくに好ましい態様によれば、溶液1はさらに、ポリアミノ酸、多糖

類のポリリン酸塩及びポリ硫酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種のポリ酸またはそのアルカリ金属塩を含有する。ポリリン酸塩の好ましい例はポリリン酸ナトリウム及び多糖類のポリリン酸塩である。

【0015】

多糖類はデンプン水解物、イヌリン、ヒドロキシエチルデンプン、キシランおよびデキストラン類からなる群から選ぶことができる。ポリアミノ酸としては、ポリアスパラギン酸またはポリグルタミン酸を用いるのが好ましい。

【0016】

本発明のさらに有利な態様によれば、溶液2はさらに、ポリリシン、ポリビニルアミン、ポリ- α 、 β -(2-2ジメチルアミノエチル)-D, L-アスパルタミド、たとえばアミノ化デキストラン類のようなアミノ化多糖類、シクロデキストリン類、セルロースエーテル類、デンプン類、ペクチン類、及びそれらの疎水性置換誘導体からなる群から選ばれる高分子カチオンを含有する。

【0017】

放出は、粒子調製後、追加的プロセス段階において、マイクロカプセルを、さらにグリオキサル、グルタルアルデヒド、スクシナルデヒド、または、たとえばシュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、グルタル酸、アジピン酸、2,3-0-イソプロピリデン酒石酸のようなジカルボン酸、たとえばスクシニルクロリド、フマリルクロリド、グルタリルクロリド、アジボイルクロリドのような二酸塩化物、たとえばクエン酸、1,2,3-プロパントリカルボン酸、ヘミメリット酸、トリメリット酸、トリメシン酸のようなトリカルボン酸からなる群から選ばれる架橋剤と反応させることによって生じさせることもできる。

【0018】

微粒子化は適当な装置を用いて行うことができ、超音波ノズルまたはエアロゾル発生器による微粒子化がとくに好ましい。

本発明によって生成するマイクロカプセルの大きさは50 nm~500 μ m、とくに100 nm~150 μ mである。

【0019】

下記実施例は本発明を説明するのに役立つ。

実施例1:

溶液1の調製:

9mgのSigma製アルギン酸ナトリウム(カタログ番号:A-7128)を6mgのBSA-FITC(Sigma製、カタログ番号:A-9771)とともに3mlの0.9%NaCl溶液に溶解する。

[0020]

溶液2の調製:

冷却器を備えた4リットルの二口フラスコ中で1500mlの1.0M塩酸を90℃に加熱する。次いで攪拌しながら、60gのキトサン(Flukaからキトサンという名称で入手可能、カタログ番号:22743)を徐々に加える。添加終了後、反応混合物を90℃で4時間攪拌してから、G2フリットで濾過する。得られた濾液を2-8℃の冷蔵庫内に一週間放置する。このようにして得られた沈殿を遠心分離にかけて単離する(Heraeus製Lobofuge GL:4500rpm、25分間)。残留物を水に溶解し、凍結乾燥装置(Christ製LDC-1m)を用いて凍結乾燥する。このように調製した600mgのキトサンを900mgのCaCl₂(Riedel deHaen製、カタログ番号:12018)とともに30mlの水に溶解する。

[0021]

マイクロカプセルの製造:

Lechler GmbH & Co. KG製超音波アトマイザーUS2を用い、58kHzの作動周波数において3mlの溶液1を微粒子化する。スプレージェット(spray jet)が周囲の雰囲気によって影響されないように、キャリアー空気(carrier air)を用いて、得られたスプレージェットが約30°のスプレーコーン(spray cone)を生成するように安定化させる。このようにして、液滴同士が比較的大きな距離となることを完全に保証することができる。こうして得られた小液滴の大きさは30μmである。水平に対して30°傾斜させた5cm×10cmの寸法のガラス板上にノズルから3cmの距離にこのスプレーコーンを送出する。ぜん動性ポンプ(Cole-Parm

er Instrument Co. 製、形式: Masterflex L/STM16、配管 L/STM16、速度 段階7) を用いて、このガラス板の上方に、30リットル/hの速度で溶液2を加える。溶液2はこの間絶えず再循環させる。

【0022】

マイクロカプセルを含む液体フィルムをピーカーに集める。微粒子化プロセス完了後、デカントによって溶液2からマイクロカプセルを分離し、濃度0.9% NaCl溶液で洗って、この溶液中に蓄える。もっとも広範囲に及ぶ微粒子の大きさは90 μm である。

【0023】

活性化化合物の放出の測定:

生成したカプセルの放出性を測定するために、モデルタンパク質としてSigma製BSA-FITC (カタログ番号: A-9771) を使用する。別の材料は: Sigma製アルギン酸ナトリウム (A-7128)、Fluka製キトサン (22743)、Riedel de Haen製CaCl₂ (12018)、Merck製NaCl (6404) である。

【0024】

放出の測定はPBS緩衝液 (Sigma, P4417) 中で、さらに0.005%チメロゾール (Fluka製、カタログ番号: 71230) を用いて行う。調製後、PECカプセルを10mlのPBC緩衝液に移し、15mlの縁巻き込みバイアル (rolled-rim vials) に入れて、マイクロカプセルを37℃に保温する。

【0025】

Beckmann製UV/VIS分光光度計 (DU 70) を用いてBSA-FITC濃度を測定する。一緒にした上澄み液中のBSA-FITC濃度を測定することによって含まれているBSA-FITCの比率を求める。494nmにおける吸収を測定し、補正曲線を用いて濃度を求める。キトサンの固有の着色による測定の歪曲は該キトサンの吸収を差し引くことによって避けられる。使用したBSA-FITCの量からどの程度かを計算することができる。

【0026】

放出の測定は保温溶液から3mlを取出してこの上澄み液中のBSA-FITC濃度を求めることによって行われる。測定完了後、試料溶液を再び放出試料と一緒にする。このようにして得られたマイクロカプセルは30日後にカプセル封入された活性化合物のわずか44%が放出されたことを示した。

【0027】

実施例2（高分子量キトサン）：

この方法は実施例1と同様に行なうが、ただし溶液2は次のように調製する：90mgの高分子量キトサン（Fluka製、カタログ番号：22743）を900mgのCaCl₂（Riedel deHaen製、カタログ番号：12018）および約100μlの酢酸（Riedel deHaen）とともに30mlの水に溶解させる。このようにして得られたマイクロカプセルのもっとも広範囲に及ぶ大きさは90μmであり；30日後の活性化合物の放出はカプセル封入された活性化合物のわずか38%である。

【0028】

実施例3（グリオキサールを用いる架橋）

この方法は実施例1と同様に行なう。微粒子の製造後、グリオキサールを用いて粒子を架橋させる。この場合には、微粒子を10mlの2重量%濃度溶液中に30分間導入して放置する。ついでそれを0.9%NaCl溶液で洗う。このようにして含有されたマイクロカプセルの最も広範囲に及ぶ大きさは90μmである。

【0029】

実施例4（ペントサンポリ硫酸塩による後処理）

この方法は実施例1と同様に行なう。微粒子の製造後、粒子を高分子アニオン溶液で処理する。粒子を20mlの2重量%ペントサンポリ硫酸塩溶液（Sigma製ペントサンポリ硫酸塩、カタログ番号：P8275）中に導入して30分間放置する。ついでそれを0.9%NaCl溶液で洗う。このようにして得られたマイクロカプセルのもっとも広範囲に及ぶ大きさは90μmであり；30日後の活性化合物の放出はカプセル封入された活性化合物のわずか20%である。

【0030】

実施例5（ナノ粒子（nanoparticles））：

この方法は実施例1と同様に行なうが、溶液1はPari GmbH製“Pari Inhalierboy” エーロゾル発生器によって微粒子化する。このようにして得られた小液滴の大きさは5 μm 未満である。生成したマイクロカプセルのもっとも広範囲に及ぶ微粒子の大きさは300 nmである。

実施例6（比較例）：

この方法は実施例1と同様に行なうが、30 mlの溶液2を250 mlのビーカー中に導入する。作動周波数が58 kHzのLechler GmbH & Co. KG製US 2超音波アトマイザーを用いて3 mlの溶液1を微粒子化する。キャリアー空気を用いて、得られるスプレージェットを約30°のスプレーコーンに安定化させて、ビーカー内に送る。この場合に、溶液2の表面に凝結が認められたが、これはアルギネートとキトサンとの非制御の架橋に起因することによる。マイクロカプセルは得られなかった。

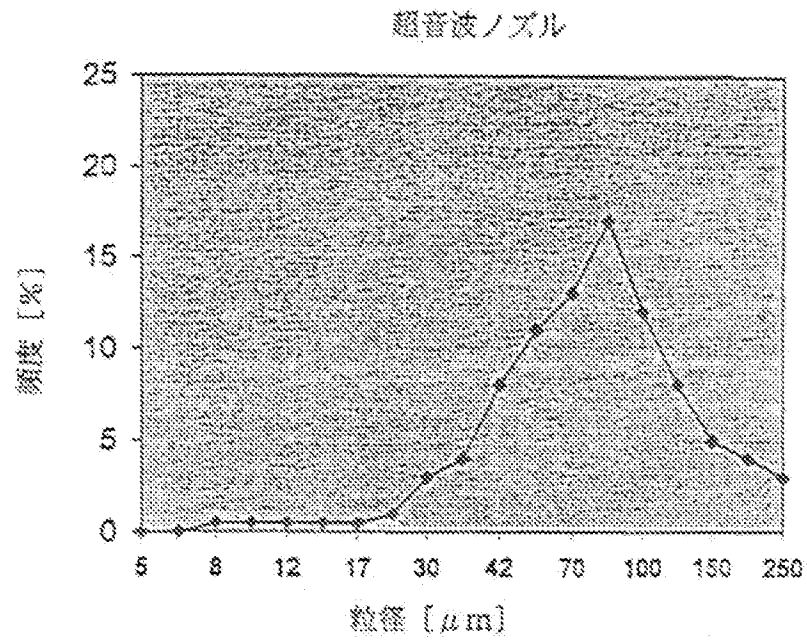
【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は実施例1（超音波発生器）によって生成させたマイクロカプセルの粒径分布の測定結果を示す。粒径はFrauenhofer diffraction (Cilas granulometer, Cilas 920) によって測定した。

【図2】 図2は実施例5（エーロゾル発生器）によって生成させたマイクロカプセルの粒径分布の測定結果を示す。粒径はdynamic light scattering (Malvern Instruments, Mastersizer Microplus) によって測定した。

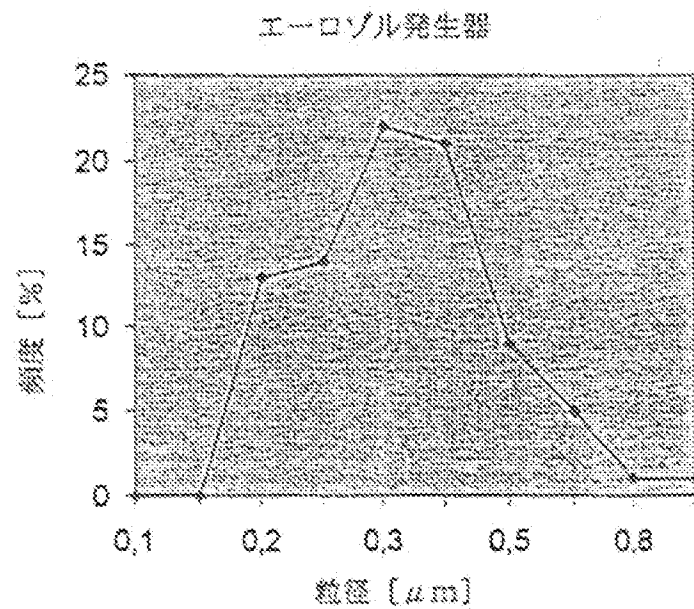
【図1】

【 Figure 1 】



【図2】

【 Figure 2 】



【手続補正書】

【提出日】平成13年4月2日(2001. 4. 2)

【手続補正1】

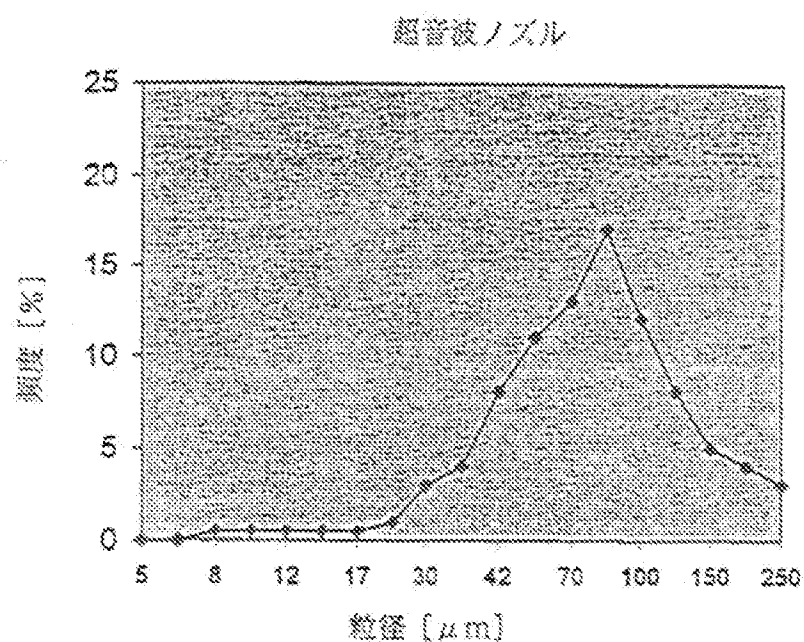
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

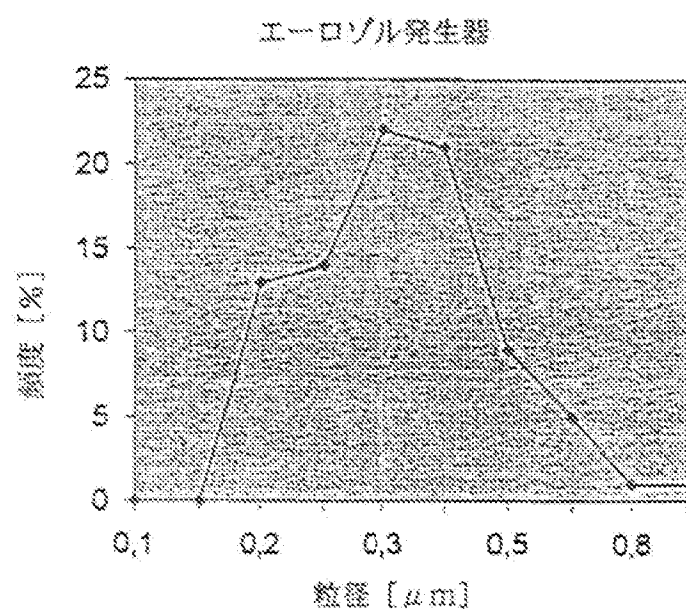
【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



【図2】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No.
PCT/EP 99/01626

C. Delineation of documents considered to be relevant

Category: Category of document, with indication of the category of the relevant passages

Relevant to claim 100

A US 5 589 370 A (F. RATUISTE ET AL.)
31 December 1996 (1996-12-31)
cited in the application
claims
figures

1-7, 14,
15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT Application No.

PCT/EP 99/01626

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US 5484721 A	16-01-1996	FR 2668081 A	24-04-1992
		AU 657292 B	09-03-1995
		AU 8765791 A	20-05-1992
		DE 69106144 D	02-02-1996
		DE 69106144 T	27-07-1995
		DE 554316 T	06-10-1994
		EP 0554312 A	11-08-1993
		ES 2069212 T	01-05-1995
		WO 9206779 A	30-04-1992
		JP 6502119 T	10-03-1994
		US 5629137 A	13-05-1997
US 4390404 A	26-06-1983	US 4378347 A	01-03-1983
US 4362883 A	05-10-1982	BE 882476 A	29-09-1980
		CA 1145258 A	26-04-1983
		CH 657786 A	30-09-1986
		CH 663914 A	21-01-1986
		DE 3012233 A	20-11-1980
		DK 130580 A	29-09-1980
		FR 2452285 A	24-10-1980
		FR 2457638 A	26-12-1980
		GB 2046230 A, B	12-11-1980
		GB 2119734 A, B	23-11-1983
		GB 2119737 A, B	23-11-1983
		IT 1133081 B	09-07-1986
		JP 1602746 C	26-03-1991
		JP 59187532 A	08-12-1980
		JP 62039131 B	21-09-1987
		JP 1437593 C	25-04-1986
		JP 61293919 A	24-12-1986
		JP 62042899 B	10-09-1987
		SE 448060 B	19-01-1987
		SE 9002357 A	29-09-1990
US 5589370 A	31-12-1996	US 4391909 A	05-07-1983
		US 4409331 A	11-10-1983
		AU 6699696 A	26-02-1997
		WO 9704936 A	15-02-1997
		EP 0843616 A	27-05-1998

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA61 AA65 EE36 EE37 EE38
EE41 EE42 GG21
4G005 AA02 AB14 AB25 BA11 BB20
CA07 DB05X DB12X DB12Y
DB13Y DB17X DB22X DC12W
DD70X DD73X EA03